Prof. SERAFINO BELFANTI
Direttore dell' Istituto Sieroterapico Milanese

SPUNTI CRITICI
SULLA
VACCINAZIONE ANTITIFICA

Estratto della Rivista
L'OSPEDALE MAGGIORE
N. 9 - Settembre 1915

MILANO
Stabilimenti Grafici STUCCHI, CERETTI & C
16, Via S. Damiano

1915

Prof. SERAFINO BELFANTI
Direttore dell' Istituto Sieroterapico Milanese

SPUNTI CRITICI
SULLA
VACCINAZIONE ANTITIFICA

Estratto della Rivista
L'OSPEDALE MAGGIORE
N. 9 - Settembre 1915

MILANO
Stabilimenti Grafici STUCCHI, CERETTI & C
16. Via S. Damiano

1915

Si può dire che nessuna malattia più della febbre tifoidea si presta bene alla prova di una vaccinazione preventiva poichè è noto che l'immunità data da tale infezione è tra le più durevoli. Se crediamo a quanto il Vincent dice, solamente l'un per cento dei guariti da tifo verrebbe infettato, mentre secondo Jürgens questa cifra potrebbe salire anche al 3 ed al 4 %; ma forse tanto l'una che l'altra percentuale dovrebb'essere abbassata ora che sappiamo come distinguere la tifoidea vera dalla omologa paratifoidea.

In via teorica soltanto quelle malattie infettive che hanno il potere di conferire una immunità durevole possono far sperare in una solida immunità conseguita con le vaccinazioni preventive. I risultati che si sono ottenuti appunto coi vaccini antitifici dovrebbero essere una dimostrazione evidente di quanto il concetto teorico afferma.

Se noi diamo uno sguardo alle varie statistiche che prima di questa immane conflagrazione d'uomini furono pubblicate e in Germania ed in Francia, in Inghilterra come in America, troviamo che il confronto delle cifre di morbidità e di mortalità tra i non vaccinati ed i vaccinati risulta tutto in favore di questi.

Il valore quindi della vaccinazione preventiva emergeva da un duplice rilievo: che i casi

di tifo fra i vaccinati erano in minor numero e che la percentuale di mortalità era sensibilmente ridotta nei vaccinati quando colpiti dall'infezione.

Nessuno ha preteso mai, nè si poteva ragionevolmente pretendere, che la vaccinazione cancellasse il tifo dal novero delle epidemie di guerra.

Fin dalle primissime esperienze sull'uomo — dovute all'apostolo di questa vaccinazione, all'inglese Wright — che risalgono ad oltre un periodo di tre lustri, si vide che *non tutti i vaccinati erano sicuramente e perfettamente immunizzati;* tuttavia nel 1902 già si poteva stabilire che la morbidità tra costoro risultava in cifra tonda tre volte minore e la mortalità circa quattro volte più bassa che negli altri.

Questi stessi rapporti di morbidità e mortalità tra vaccinati e non vaccinati può dirsi si mantennero; che anzi parvero ancor più in favore alla vaccinazione nelle statistiche ulteriori di Leishman (1905 a 1910) e di Vincent (1911 a 1912), in quella dell'armata giapponese (1908 a 1909) e di Firth (1909), tanto da lasciar quasi presumere ad una immunità completa.

Nell'armata tedesca (Herreros) le cifre non furono così buone, avendosi incirca tra la morbidità e mortalità degli uni e degli altri un rapporto solo dell'1 : 2 e forse meno; ciò che ha fatto dire al Kutscher che le differenze di risultato tra vaccinati e non vaccinati sono di poco rilievo. È da ricordare poi che in tale periodo il vaccino fu adoperato ai tassi massimi proposti per la vaccinazione nell'uomo.

In conclusione però la lettura delle statistiche sulle vaccinazioni antitifiche nel periodo anteriore alla presente guerra ci insegna che *il tifo può svilupparsi anche tra i vaccinati*, ma in qualunque caso il numero dei colpiti tra essi resta molto inferiore a quello dei col-

piti tra i non vaccinati; i rapporti, secondo i varii osservatori, possono variare da 1:10 ad 1:2 e forse meno secondo l'opinione di Kutscher.

Se noi ottenessimo colla vaccinazione anche soltanto una riduzione del 50 % sulla morbidità ordinaria essa avrebbe esaurita abbondantemente il suo compito; ma sarebbe certo desiderabile di ottenere quello che talune volte, secondo le statistiche sopradette, par che siasi ottenuto: di ridurre assai più bassa tale cifra di morbosità.

Viene quindi qui in campo la questione quale sia l'optimum dei vaccini ed in quale modo questo possa esplicare meglio la sua azione protettiva.

Sulla valutazione dei vaccini preventivi antitifici io ebbi già campo altre volte di esprimermi: il giudizio sulla loro maggiore o minore efficacia è molto complesso, perchè quasi unicamente basato su dati statistici raccolti molto tempo dopo le vaccinazioni.

Se noi dovessimo infatti in questo momento giudicare in base a quanto ci insegna la presente guerra, troveremmo accanto ad articoli pieni di entusiasmo sui risultati delle vaccinazioni altri più prudenti che, come i medici del lazzaretto dei tifosi a Rethel, dicono di non potersi ancora pronunciare sul valore profilattico della vaccinazione antitifica, o che, come il Tabora del lazzaretto di Strasburgo, credono l'immunità conferita dalla vaccinazione di durata minore di quanto si ammetteva, e consigliano quindi *di rivaccinare l'esercito tedesco nella primavera del* 1916.

Anche in Italia giorni sono sorsero voci che lasciano trasparire un certo senso di sfiducia, come di una mancata aspettativa, e di questa deficienza se ne vorrebbero ricercare le ragioni causali d'ordine scientifico.

Pure il direttore del « Lancet » avverte che

della vaccinazione antitifica non si devono attendere cose meravigliose.

Il maggior numero di coloro che fecero note le loro ricerche ed osservazioni sui vaccinati sono favorevoli alle vaccinazioni e ne vedono un lato buono *anche quando sgraziatamente il tifo esplode nonostante il trattamento preventivo*, perchè in tal caso la malattia decorre più benignamente.

Queste alternanze di facili entusiasmi e di scoramenti sono troppo naturali quando ci si lasci guidare nel giudizio unicamente da quel poco che si vede e che si esamina, poichè tale giudizio non si basa che sull'osservazione di un piccolissimo campo della grande battaglia, su di un punto ove si può perdere e vincere a seconda delle circostanze che accompagnano l'infezione senza pregiudizio dell'esito finale. Il problema intorno al valore delle vaccinazioni antitifiche si sarebbe facilmente risolto ove si fossero potuti esaminare e seguire lungamente gruppi di vaccinati e di non vaccinati esponendoli alle stesse condizioni di luogo e di tempo; ma ciò non è possibile perchè, come giustamente osserva Goldscheider, per poter fare un simile confronto bisognerebbe poter stabilire giornalmente il numero dei vaccinati e dei non vaccinati, cosa che nelle condizioni attuali delle truppe combattenti non è fattibile. Natura e conseguenza di tutto questo deriva che il problema non possa sgraziatamente essere studiato altrimenti che coi dati che ci potranno fornire le osservazioni cliniche e le statistiche le più ampie possibili e ciò specialmente per diminuire le cause d'errore che purtroppo per le condizioni stesse della malattia, non sempre esattamente diagnosticabile, saranno grandissime e renderanno dubbi e difficili i risultati.

Le statistiche parziali difficilmente possono essere veritiere: è ovvio suporre quanto sareb-

be errata ad es. la statistica di un osservatore che, ricevendo 100 soldati malati di tifo dei quali 60 vaccinati e 40 non vaccinati, gridasse alla *debacle* della vaccinazione concludendo che il tifo si sviluppa più nei vaccinati che non negli altri; poichè al tirar delle somme potrebbe invece accadere che i 60 tifici provenissero da un lotto di 10.000 vaccinati ed i 40 da un gruppo di duemila non vaccinati. È evidente che, se così fosse, noi avremmo il 6 per mille nei vaccinati ed il 20 per mille nei non vaccinati, un rapporto quindi ben differente dal presupposto. Eppure non mi meraviglierei di trovare gente che ragionasse in tal modo.

Le statistiche parziali sono un nulla di fronte alle osservazioni globali sull'enorme numero dei vaccinati che verranno pubblicate a guerra finita; allora soltanto, come io ebbi ripetutamente a dire, potremo con una certa approssimazione al vero giudicare se la via seguita è stata buona, *tanto più che, salvo piccole cose e piccole variazioni di dettaglio, la vaccinazione è stata uguale presso tutti gli eserciti, sia nel quantitativo batterico introdotto, sia nel modo con cui è stato applicato il vaccino.* La vaccinazione antitifica subisce secondo me anch'essa soltanto ora la sua prova del fuoco: applicata su così vasta scala come lo è adesso, troverà con ogni probabilità nel grande numero dei vaccinati in diversi luoghi ed in diversi tempi tutte le contingenze dell'infezione tifica naturale, nelle sue variazioni e gradazioni di virulenza, per cui è da sperare che: *da una statistica bene raccolta risulterà evidente quel valore clinico che l'esperimento sgraziatamente non ci può dare.*

A questa indagine statistica lunga e difficile che dobbiamo attendere per riconoscere il valore della vaccinazione antitifica nella presente guerra, si è cercato di sostituirne una

più rapida, d'ordine scientifico, stabilendo subito il valore immunitario che sussegue la iniezione vaccinale.

È troppo noto che nel concetto dei batteriologi, non direi dei clinici e patologi, l'immunità acquisita da un individuo verso una data malattia è dovuta a quella formazione di anticorpi che la odierna scienza sierologica insegna: corpi che sono svelabili *in vitro*, per cui noi nei laboratorii ne possiamo seguire passo, passo la comparsa; e con essi possiamo controllare il valore dei vaccini iniettati e quindi la resistenza conferita all'individuo. Questi anticorpi che compaiono nel sangue in quantitativi maggiori o minori, chiamansi agglutinine, batteriolisine, anticorpi devianti, ecc., ecc. Mancando questi anticorpi analizzabili *in vitro* si dovrebbe concludere ad una insufficiente o mancante vaccinazione.

In ordine teorico nulla di più vero di questo, nulla di più facile per il controllo, che non domanda se non un poco di pazienza e di studio, e, se così fosse, nulla di più pratico e preciso per condurre ad esito sicuro le nostre vaccinazioni.

Purtroppo la formula che un quantitativo di x agglutinine, più y batteriolisine $= x\,y$ resistenza non è ancora assurta ad assioma, poichè pare che la resistenza non abbia sempre bisogno di tali eguaglianze.

Già la clinica ci ha insegnato che nei guariti da febbre tifoide, dove l'immunità è massima, le agglutinine ordinariamente si conservano solo per qualche settimana dopo la guarigione; si sa anche che i valori agglutinanti nei tifosi non sono mai tanto alti quanto noi vediamo ora in molti vaccinati.

Sappiamo pure come le batteriolisine, che dovrebbero avere valore più dimostrativo nel congegno immunitario, scompaiono rapidamente dal siero dei guariti di tifo.

Vi può quindi essere una *immunità fondamentale* che, o non compare con gli anticorpi dosabili *in vitro*, o persiste anche quando questi sono da lungo tempo scomparsi.

Il Banti infatti qualche mese fa a proposito di uno studio di Peruzzi sul potere agglutinante, batteriolitico e battericida nei vaccinati e nei guariti d'infezione tifica diceva:

che il potere agglutinante del sangue non è il segno sicuro del grado di immunità posseduto da un organismo;

che agglutinazione ed immunità sono due maniere molto diverse di reazione organica che non decorrono necessariamente parallele;

che nemmeno il potere battericida del siero è l'esponente sicuro della immunità posseduta da un organismo;

che l'immunità non è quindi tutta del siero ma deve in parte dipendere da certi fattori molto oscuri ed incompletamente noti.

Tutti sappiamo quindi che non dobbiamo dare alle agglutinine se non un valore secondario nell'immunizzazione; tanto è vero che esse possono comparire negli animali immunizzati contro il tifo quando le vere sostanze protettive non sono ancora sviluppate, e viceversa possono mancare od essere scarse quando queste esistono in abbondanza. Così ad es. i vaccini tifici scaldati a 70° non provocano negli animali agglutinine, mentre invece dànno abbondanti batteriolisine (Negroni); così esperienze col vaccino sensibilizzato di Besredka nell'uomo hanno dimostrato che la produzione delle agglutinine con questo vaccino manca in via generale (Méry), mentre sono molto abbondanti le batteriolisine.

Scorrendo la letteratura si trovano tra i vari ricercatori le più gravi divergenze in riguardo alla presenza delle agglutinine nei vaccinati, *divergenze che aumentano quando le*

ricerche vengono fatte qualche tempo dopo le iniezioni vaccinali.

Già nel primo periodo dell'epoca vaccinale antitifica si notarono grandi oscillazioni nei valori agglutinanti dei sieri di individui vaccinati, oscillazioni che andavano da 1 : 1000 ad 1 : 100, come pure da 1 : 200 ad 1 : 20. Per cui si era già concluso allora, come anche il Grixoni riporta:

che il potere agglutinante del siero varia negli individui vaccinati con le stesse dosi di vaccino;

che l'aumento del potere agglutinante non è proporzionale al numero delle vaccinazioni;

che i risultati ottenuti *in vitro* non ci autorizzano ad inferirne quelli che si hanno *in vivo;*

che le agglutinine scompaiono dall'organismo senza che ciò implichi la scomparsa dello stato immunitario.

Tutti i ricercatori ammettono che vi è una grande incostanza e saltuarietà nella produzione delle agglutinine dopo la vaccinazione; che sebbene la loro presenza sia per un certo tempo constatabile in grado maggiore o minore nel siero dei vaccinati, tanto da poter infirmare i risultati diagnostici nei tifosi, tuttavia non è esatto dire *che l'agglutinazione sia positiva per lungo tempo in tutti i vaccinati.*

Osservazioni personali su di un gruppo di individui conviventi insieme, e vaccinati contemporaneamente collo stesso vaccino, hanno dimostrato che la prova dell'agglutinazione tre mesi circa dopo può dare valori tanto diversi da lasciar dubitare che sieno stati trattati nello stesso modo.

Tre mesi dopo le tre dosi vaccinali, su 12 persone vaccinate nello stesso giorno collo stesso vaccino noi vediamo quindi che l'agglutinazione è positiva solo nella metà dei casi e negativa nell'altra metà, se vogliamo prende-

re come limite il rapporto dell'1:50 che è quello ordinariamente accettato per la diagnosi clinica.

La reazione vaccinale non ha alcun rapporto con la produzione delle agglutinine, cosa del resto già nota (Stieve, Peruzzi); infatti il nu-

TABELLA A.

Nr.	Tasso massimo d'agglutinaz.	Risultato
1	1: 100	+
2	1: 100	+
3	1: 400	+ + +
4	1: 20	— —
5	1: 20	— —
6	1: 200	+ +
7	1: 50	—
8	1: 50	—
9	1: 100	+
10	1: 50	—
11	1: 50	—
12	1: 20	— —

\+ positivo — negativo.

mero 3 che presenta il tasso più alto d'agglutinazione non diede alcun segno di reazione nè locale nè generale in seguito alla vaccinazione.

Del resto su questa scomparsa rapida delle agglutinine su di una percentuale abbastanza grande di vaccinati già altri hanno discusso senza meravigliarsene come fatto d'ordine biologico individuale.

Piacemi a questo fine riportare dal « Lancet » delle ricerche su questa questione raccolte dal Dott. Dakeyne, esaminando il sangue di 280 soldati feriti e ricoverati all'ospedale di Manchester, che erano stati vaccinati con una o più iniezioni durante i 12 mesi precedenti. La prova agglutinante veniva fatta alle *basse diluizioni di* 1/20 e 1/30. Egli riassume il risultato dei suoi studi in varie tabelle.

Questa prima tabella mette in rilievo il luogo dove si era effettuata la vaccinazione; da essa risulta che si possono avere reazioni negative nella prova agglutinante con *vaccini di qualsiasi provenienza.*

TABELLA PRIMA.

Località ove venne praticata la vaccinazione antitifica	Numero delle prove	Risultati negativi della agglutinazione
Inghilterra	146	23
Scozia	11	2
Irlanda	12	3
Francia	28	6
Africa del Sud	1	0
Malta	4	2
Egitto	13	0
Cipro	1	0
Canadà	7	1
Indie Inglesi	13	1
Australia Nuova Zelan.	21	2
Due o più località	20	5
Località ignota	3	1
Totale	280	46

La seconda tabella raggruppa le reazioni agglutinanti a secondo della loro intensità: reazione fortissima nel 28,2 %, forte nel 38,2 %,

TABELLA SECONDA.

Agglutinazione	fortissima	forte	moderata	lieve o dubbia	negativa
numero	79	107	40	8	46
percentuale	28,2	38,2	14,3	2,8	16,4

modica nel 14,3 %, debole o dubbia nel 2,8 %, negativa nel 16,4 % dei casi. È bene ricordare

che questa intensità di agglutinazione è tutta relativa, poichè l'A. parte da diluizioni molto basse 1 : 20 a 1 : 30.

La terza tabella mette in rilievo il rapporto fra reazione agglutinante, numero delle iniezioni e periodo di tempo trascorso fra la vaccinazione e la prova del sangue. In essa sono riuniti i risultati negativi avuti in individui vaccinati una, due, tre o quattro volte, tenendo conto del periodo di tempo trascorso tra la vaccinazione e la prova del sangue; da questa tabella risulta:

che la formazione di agglutinine è più frequente in seguito a due iniezioni che non ad una iniezione sola;

che le agglutinine diminuiscono col tempo nel sangue dei vaccinati e che questa diminuzione risulta con speciale evidenza alla fine dell'ottavo mese;

che durante il primo mese dopo la vaccinazione su 19 casi si aveva un solo reperto negativo;

che *dopo la fine del primo mese vi è una spiccata tendenza delle agglutinine a diminuire o a scomparire dal sangue.*

Si fece la prova anche in sette individui in cui la vaccinazione datava da oltre un anno: 3 vaccinati 18 mesi prima diedero reazione positiva nettissima; un individuo in cui la vaccinazione datava da cinque anni diede agglutinazione lieve.

Nella quarta tabella viene messo in rilievo il risultato dell'agglutinazione ed il suo eventuale rapporto con la reazione vaccinale sofferta. Da essa risulta *che un tale rapporto non esiste affatto.*

Il tasso d'agglutinazione nel vaccinato raggiunge in linea generale verso il 20° o il 25° giorno il suo massimo, per decrescere poi rapidamente in capo a due mesi. Già Creuze aveva

Tabella Terza.

Tempo trascorso fra l'ultima iniezione e la prova agglutinante	una sola iniezione		due iniezioni		3 o 4 iniezioni	
	Nr.	reazione negat.	Nr.	reazione negat.	Nr.	reazione negat.
un mese	5	1 = 20,0 %	13	0 = 0,0 %	1	0
due mesi	3	0 = 0,0 %	23	3 = 1,30 %	3	0
tre mesi	8	1 = 12,5 %	21	2 = 9,5 %	1	0
quattro mesi	5	0 = 0,0 %	33	4 = 12,1 %	3	0
cinque mesi	4	1 = 25,0 %	21	2 = 9,5 %	1	1
sei mesi	4	0 = 0,0 %	26	5 = 19,2 %	2	0
sette mesi	12	3 = 25,0 %	22	3 = 13,6 %	3	1
otto mesi	16	4 = 25,0 %	15	2 = 33,0 %	1	1
nove a 12 mesi	19	8 = 42,0 %	15	4 = 26,6 %	0	0
Totale .	76	18 = 23,7 %	189	25 = 13,2 %	15	3 = 20 %

Tabella Quarta.

Reazione vaccinale sofferta		Risultato dell'agglutinazione	
		positivo	negativo
sintomi lievi o lievissimi . .	113 = 40,3 %	96 = 85,0 %	17 = 15,0 %
sintomi pronunciati	167 = 59,7 %	138 = 82,6 %	29 = 17,4 %
Totale .	280	234	46

riferito che dopo 8 a 12 mesi nel 50 % dei casi il potere agglutinante è poco superiore ad 1/30.

Il Peruzzi avrebbe trovato che dopo tre anni dall'avvenuta vaccinazione nell'80 % si può avere un potere agglutinante che in media sta verso l'1 : 50, mentre nei guariti da tifo la scomparsa completa dell'agglutinazione è avvenuta nel 62 %; tanto negli uni che negli altri il potere batteriolitico non è superiore a quello del siero normale.

Le estese ricerche che si stanno facendo sulla presenza delle agglutinine nei vaccinati ci informeranno in seguito sulla durata della loro presenza nel sangue, durata che con ogni probabilità in una forte percentuale di casi deve essere effimera ed indipendente dalla qualità del vaccino e dal modo con cui viene iniettato.

Orticoni infatti ultimamente nella riunione dei chirurghi della 10ª armata francese (10 settembre) afferma che *già due mesi dopo la vaccinazione le agglutinine sono scomparse nella maggior parte degli individui vaccinati, non riscontrandosi che coagglutinine in minima quantità.*

Herzog alla Società Medica di Lipsia insisteva che in un grande numero di individui esaminati la reazione d'agglutinazione è scomparsa dopo *poche settimane dall'iniezione*, e questo lo rende scettico sul valore della vaccinazione perchè egli *crede* decorra un *certo parallelismo tra le agglutinine e le vere e proprie sostanze immunizzanti*, questione questa che dovremo discutere in seguito.

Questo fatto del resto della diminuzione e scomparsa è ben noto a chi sperimentalmente osserva gli animali produttori di agglutinine specifiche, perchè basta lasciare qualche tempo in riposo tali animali, non ripetendo a scadenza le iniezioni, per vedere in breve abbassarsi il titolo loro nei sieri.

Nessuna meraviglia quindi che i titoli già bassi in alcuni individui si perdano in breve tempo ed anche subito dopo le iniezioni, senza per questo infierire alle cattive qualità dei liquidi vaccinali, come forse penserebbero taluni.

Non è inutile che io riporti qui alcune esperienze fatte all'Istituto Sieroterapico Milanese dal mio aiuto Dott. Negroni che, compiute fin dal 1913 solo per nostra istruzione, onde assicurarci della buona qualità vaccinale dei ceppi da usarsi nella preparazione del vaccino antitifico per la Libia, sono rimaste inedite.

Queste esperienze avevano per compito di dimostrare il valore vaccinale delle emulsioni batteriche *dopo tre mesi* dalla loro preparazione esaminando sulla cavia i tre anticorpi che si considerano come esponenti dell'immunità acquisita, praticando cioè le prove oltre che dell'agglutinazione anche della deviazione del complemento e del fenomeno di Pfeiffer. Siccome in tale periodo si sosteneva, specialmente per parte del Vincent, che il modo d'uccisione del bacillo poteva avere conseguenze sulla proprietà vaccinale, così vennero compiute anche esperienze coi vaccini riscaldati a 70° C.

In una prima serie di cavie si volle saggiare il potere agglutinante di ogni singolo vaccino, iniettando a ciascun animale intiera la dose vaccinale che doveva servire per l'uomo e che conteneva 500 milioni di germi. Il sangue veniva prelevato otto giorni dopo l'innesto praticato sottocute.

Primo Vaccino (1).

Cavia a) 1: 30 = — —
1: 50 = — —
1: 100 = — —

(1) Spiegazione dei segni:
+ + + agglutinazione completa;
+ — » incompleta;
— — » negativa.

Cavia b) 1: 30 = — —
1: 50 = — —
1: 100 = — —

Cavia c) 1: 30 = — —
1: 50 = — —
1: 100 = — —

La prima dose vaccinale dell'uomo non provoca quindi nella cavia, otto giorni dopo l'innesto, produzione di agglutinine al tasso di 1:30. Anche nell'uomo otto giorni dopo la prima vaccinazione non si presenta agglutinazione (Sestini).

E' da ricordare che il controllo con siero normale di cavia riesce negativo al rapporto di 1:4.

Secondo Vaccino — dopo otto giorni.

Cavia d) 1: 30 = + —
1: 50 = + —
1: 100 = + —

Cavia e) 1: 30 = + —
1: 50 = + —
1: 100 = + —

La seconda dose vaccinale che conteneva 800 milioni di germi, dopo otto giorni provoca già un'agglutinazione, sebbene insufficiente anche al titolo di 1:100.

Terzo Vaccino — dopo otto giorni.

Cavia f) 1: 30 = + + +
1: 50 = + + +
1: 100 = + + +
1: 200 = + + +
1: 500 = + + +

Cavia g) 1: 30 = + + +
1: 50 = + + +
1: 100 = + + +
1: 200 = + —
1: 500 = — —

La terza dose vaccinale che conteneva 1200 milioni di germi provoca nelle due cavie, sebbene ad un titolo molto diverso, un forte quantitativo di agglutinine.

La rapidità di comparsa delle agglutinine con vaccino iniettato sottocute è nella cavia in rapporto al quantitativo batterico introdotto.

Ma esaminando il siero della stessa cavia dopo 13 giorni dal rispettivo innesto vediamo che il quadro d'agglutinazione cambia, e da negativo diventa positivo; infatti:

Primo Vaccino — dopo 13 *giorni.*

Cavia a) 1: 30 = + + +
1: 50 = + + +
1: 100 = + + +

Cavia b) 1: 30 = + + +
1: 50 = + + +
1: 100 = + + +

Cavia c) 1: 30 = + + +
1: 50 = + + +
1: 100 = + + +

Secondo Vaccino — dopo 13 *giorni.*

Cavia d) 1: 30 = + —
1: 50 = + —
1: 100 = + —

Cavia e) 1: 30 = + + +
1: 50 = + + +
1: 100 = + + +

La cavia *d* come vedesi è abbastanza refrattaria, tra il gruppo delle sette cavie in esperimento, a produrre agglutinine; per cui qualcuno amante di statistiche e di percentuali potrebbe dire che nel 14 % degli animali in esperimento manca o è poco apprezzabile l'agglutinazione *verso lo stesso ceppo che ha servito per la immunizzazione.*

Terzo Vaccino — dopo 13 *giorni*

Cavia f) 1: 30 = + + +
1: 50 = + + +
1: 100 = + + +
1: 200 = + + +
1: 500 = + + +

Cavia g) 1: 30 = + + +
1: 50 = + + +
1: 100 = + + +
1: 200 = + + +
1: 500 = + ± +

Dopo 13 giorni dall'innesto quindi l'agglutinina si è presentata in tutti gli animali di esperimento in quantità abbastanza notevole, specie col terzo vaccino. Non si riportano le tabelle delle cavie vaccinate collo stesso vaccino riscaldato a 70° per due ore, perchè *l'agglutinazione è risultata completamente negativa. Il riscaldamento in tali condizioni ha fatto perdere del tutto il potere agglutinogeno dei ceppi usati nella preparazione del vaccino* (1).

In un secondo gruppo si volle saggiare il siero di cavie che subirono due vaccinazioni,

1) Rispetto all'agglutinine un vaccino riscaldato si comporta come un vaccino sensibilizzato.

ad otto giorni d'intervallo l'una dall'altra, con primo e secondo vaccino.

Primo e Secondo Vaccino ad 8 giorni d'intervallo.

Cavia 1) 1: 30 = + + +
1: 50 = + + +
1: 100 = + + +
1: 200 = + — —
1: 500 = + — —

Cavia 2) 1: 30 = + + +
1: 50 = + + +
1: 100 = + + +
1: 200 = + — —
1: 500 = — — —

Cavia 3) 1: 30 = + + +
1: 50 = + + +
1: 100 = + + +
1: 200 = + — —
1: 500 = — — —

In un terzo gruppo si volle constatare la differenza nel contenuto in agglutinine nelle cavie che subirono tutte e tre le vaccinazioni col vaccino preparato per l'uomo. Queste si susseguirono ad intervalli di otto giorni, ed 8 giorni dopo l'ultima si stabilì la prova agglutinante, che diede i seguenti risultati:

Cavia 4) 1: 30 = + + +
1: 50 = + + +
1: 100 = + + +
1: 200 = + + +
1: 500 = + + +
1: 800 = + — —
1:1000= — — —

Cavia 5) 1: 30 = + + +
1: 50 = + + +
1: 100 = + + +
1: 200 = + + +
1: 500 = + + +
1: 800 = — — —

La sopraposizione dei tre vaccini ha migliorato di poco nella cavia il valore agglutinante, se noi confrontiamo questi risultati coi precedenti dati da una vaccinazione unica.

La stessa prova di vaccinazione duplice o triplice coi vaccini riscaldati a 70° diedero, rispetto alla agglutinazione, risultati negativi.

Restava a vedere come si comportavano tali valori agglutinanti, dopo un certo decorso di tempo dall'ultima vaccinazione, sulla stessa cavia; e si trovò che il tasso che aveva raggiunto *il rapporto di* 1:500 *era disceso dopo* 38 *giorni ad* 1:100.

Le agglutinine quindi nel sangue della cavia vaccinata con tifo diminuiscono rapidamente tanto da non avere che un quinto del loro valore dopo un mese dalla subita vaccinazione.

Una seconda serie di ricerche fu istituita per vedere se oltre le facoltà agglutinogene il vaccino provocava negli animali anche proprietà antiemolitiche.

Come antigeno per la deviazione del complemento fu adoperato uno dei ceppi che costituivano il vaccino sospeso in soluzione fisiologica e che dosato aveva indicato come quantità per l'uso la dose di 0,1 cmc. di tale emulsione. Come sistema emolitico furono adoperati globuli rossi di bue e siero antibue col complemento di cavia alla dose di 0,1 cmc.

Il risultato ottenuto da queste ricerche sarebbe che gli anticorpi devianti si presentano con valori appena un po' più alti del normale col vaccino non riscaldato mentre il vaccino

SIERO DI CAVIA TRATTATA CON VACCINO NORMALE.

Antigeno tifico	Siero cavia immunizzata contro tifo	Complemento di cavia	Globuli rossi di bue 5 %	Siero antibue 1 : 1000	Risultato
cmc.	cmc.	cmc.	cmc.	cmc.	
0.1	0,2	0,1	1,0	1,0	+ + + (1)
0,1	0,1	0,1	1,0	1,0	+ + +
0,1	0,05	0,1	1,0	1,0	+ — —
0,1	0.01	0,1	1,0	1,0	— — —
0,1	0,005	0,1	1,0	1,0	— — —
controllo 0,1	— —	0,1	1,0	1,0	— — —
» —	— —	0,1	1,0	1,0	— — —
» 0,1	sier. Nor. 0,2	0,1	1,0	1,0	— — —

SIERO DI CAVIA TRATTATA CON VACCINO RISCALDATO A 70°.

Antigeno tifico	Siero di cavia immunizzata contro il tifo	Complemento di cavia	Globuli rossi di bue 5 %	Siero antibue 1 : 1000	Risultato
cmc.	cmc.	cmc.	cmc.	cmc.	
0,1	0,2	0,1	1,0	1,0	+ + +
0,1	0,1	0,1	1,0	1,0	+ + +
0,1	0,05	0,1	1.0	1,0	+ + +
0,1	0,01	0,1	1,0	1,0	— — —
0,1	0,005	0,1	1,0	1,0	— — —
controllo 0,1	— —	0,1	1,0	1,0	— — —
» —	— —	0,1	1,0	1,0	— — —
» 0,1	sier. Nor. 0,2	0,1	1,0	1,0	— — —

(1) + + + **deviazione completa** — — — **emolisi.**

riscaldato avrebbe dato, per questo genere di anticorpi, un tasso molto più evidente, un rapporto cioè di 1 : 2 e di 1 : 4 (1).

Il riscaldamento quindi, mentre avrebbe tolto il potere agglutinogeno al vaccino, gli avrebbe lasciato per lo meno immutato quello deviante, cosa del resto risaputa dell'indipendenza di queste due qualità antigene di una stessa sostanza.

Lo studio di quello tra gli anticorpi che secondo le odierne vedute ha la maggior importanza per la difesa contro il tifo, e quindi per l'immunità, quello cioè della batteriolisi avrebbe dato risultati interessanti, sia coll'uso del vaccino non riscaldato, che chiameremo normale, che con lo stesso riscaldato a 70° C.

Questa ricerca fu espletata 30 giorni dopo la vaccinazione tripla; fu condotto non con il conteggio delle colonie dopo il contatto col siero vaccinato (battericidia), ma coll'iniezione nel peritoneo in cavie sane di diluizioni di tale siero mescolate con un'ansa di tifo virulente e mortale in un periodo di circa 18 a 24 ore.

Siero di cavia a) *con vaccino normale*

1 : 100	più un'ansa di b. tifico	=	0 (2)
1 : 1000	» » » »	=	0
1 : 5000	» » » »	=	+
1 : 10000	» » » »	=	+
1 : 30000	» » » »	=	+

Siero di cavia b) — *vaccino normale*

1 : 100	più un'ansa di tifo	=	0
1 : 1000	» » »	=	0
1 : 5000	» » »	=	+
1 : 10000	» » »	=	+
1 : 30000	» » »	=	+

(1) Questo fatto fu riscontrato ultimamente anche da altri studiosi (Löwy).

(2) 0 la cavia vive.
\+ » » muore.

Siero di cavia c) — *vaccino normale*.

1 : 100	più un'ansa di tifo			= 0
1 : 1000	»	»	»	= 0
1 : 5000	»	»	»	= +
1 : 30000	»	»	»	= +

Siero di cavia di controllo (normale).
1 : 10 più un'ansa di tifo = +

Il valore immunizzante del siero delle cavie vaccinate era dunque un mese dopo, in un periodo cioè in cui l'agglutinina decresceva fortemente, ancora ad un grado molto alto, raggiungendo una cifra varie centinaia di volte la normale.

Siero di cavia d) — *vaccino riscaldato a* 70°.

1 : 100	più un'ansa di tifo			= 0
1 : 1000	»	»	»	= 0
1 : 5000	»	»	»	= 0
1 : 10000	»	»	»	= 0
1 : 30000	»	»	»	= +

Siero di cavia e) — *vaccino riscaldato a* 70°

1 : 100	più un'ansa di tifo			= 0
1 : 1000	»	»	»	= 0
1 : 5000	»	»	»	= 0
1 : 10000	»	»	»	= 0
1 : 30000	»	»	»	= +

Siero di cavia f) — *vaccino riscaldato a* 70°

1 : 100	più un'ansa di tifo			= 0
1 : 1000	»	»	»	= 0
1 : 5000	»	»	»	= 0
1 : 10000	»	»	»	= 0
1 : 30000	»	»	»	= +

Questa esperienza dimostrerebbe che, contrariamente a quanto si supponeva, e a quanto viene affermato circa l'integrità dell'antigeno quale *optimum* per virtù vaccinale, il riscal-

damento non solo non gli ha fatto perdere nulla delle sue proprietà per la produzione delle sostanze battericide, ma si direbbe che le ha esaltate e le ha portate da 1 a 10.

Volendo riassumere quindi in brevi parole quanto di importante le esperienze del Negroni insegnerebbero si può dire:

che un vaccino antitifico anche dopo tre mesi dalla sua preparazione conserva almeno sugli animali buone proprietà antigene;

che l'agglutinina può mancare mentre si producono, indipendentemente dalla sua presenza, anticorpi sia antiemolitici che batteriolitici;

che le agglutinine possono già essere in forte diminuzione nel siero degli animali vaccinati mentre le batteriolisine sono presenti ancora in fortissime quantità.

Questo parallelismo che dalle precedenti esperienze non risulta avvenire tra sostanza agglutinante e batteriolitica fu invece da taluni, come Herzog, considerato necessario, ritenendosi che dove l'agglutinazione manca deve mancare pure la vera sostanza immunizzante.

Ora vi può essere ricchezza di agglutinine senza immunità, come vi può essere immunità senza agglutinine ed esservi inoltre di quelle sostanze immunizzanti cellulari che sfuggono al nostro controllo diagnostico come noi vediamo molto di frequente sugli animali d'esperimento produttori di sieri, ed in certe forme morbose.

Così è noto in veterinaria che le agglutinine del microorganismo di Bang (Aborto) sono presenti sempre colla massima abbondanza nel momento in cui avviene l'aborto o susseguono subito a questo fenomeno mentre scompaiono o non si trovano durante la gravidanza, quando è a supporre che l'animale sia in piena infezione (Belfanti e Ascoli).

Abbiamo dalle esperienze del Negroni veduto appunto che il riscaldamento a 70° faccia perdere il potere agglutinogeno al bacillo tifico, cosa certo risaputa di quest'azione del calore sui gruppi aptofori dei microorganismi, mentre permane anzi pare accresciuto il valore come antigeno batteriolitico.

Queste esperienze vengono rafforzate anche da altre che si possono trovare nei numerosi protocolli dell'Istituto e riferentisi all'immunizzazione dei cavalli sia contro il tifo che contro il colera.

Così ad es.:

Cavallo N. 31, 1911, trattato con autolisati di vibrione colerigeno nelle vene.

Agglutinazione	*Fenomeno di Pfeiffer*
1: 100 = + + +	1: 10000 = 0 (vive)
1: 500 = + + +	1: 50000 = 0
1: 1000 = + + +	1: 100000 = 0
1: 2000 = + —	controlli morti in 24 ore
1: 4000 = — — —	

Cavallo N. 48, trattato sottocute con vibrione colerigeno vivo.

	Agglutinazione	*Fenomeno di Pfeiffer*
a)	1: 1000 = + + +	1: 10000 = 0
	1: 5000 = + + +	
	1: 10000 = + + +	1: 50000 = 0
	1: 20000 = + + +	
	1: 40000 = + — —	1: 80000 = 0
	1: 80000 = — — —	controllo muore in 24 ore
b)	1: 2000 = + + +	1: 10000 = 0
	1: 4000 = + + +	1: 50000 = +
	1: 10000 = + + +	1: 100000 = +
	1: 20000 = — — —	controllo muore in 24 ore
c)	1: 1000 = + + +	1: 10000 = 0
	1: 2000 = + + +	1: 50000 = 0
	1: 6000 = + —	1: 100000 = 0
	1: 10000 = — — —	controllo muore in 24 ore

Non vi è bisogno di commentare che il parallelismo tra anticorpo agglutinante e batteriolitico o immunizzante delle cavie verso la dose mortale di vibrione colerigeno, almeno in questo esperimento non esiste.

Più però che per dimostrare questo fatto già noto, ho voluto riportare questi protocolli, e specialmente quello del cavallo 31, per un fatto di non dubbia importanza. Questo cavallo fu trattato con autolisati di vibrioni e rapidissimamente esso ha dato valori altissimi di sostanze preservative, anche di fronte al cavallo 48 che subì un trattamento di molti mesi.

A parte la considerazione dell'animale più o meno adatto risulta da ciò che non sempre le proprietà antigene di un microorganismo si conservano più complete quanto meno vanno assoggettati a manipolazioni. Ciò vale forse soltanto in riguardo alla produzione delle agglutinine, *altrimenti gli autolisati, i nucleoproteidi e simili dovrebbero essere ritenuti inservibili ad una buona vaccinazione ciò che ancora non è dimostrato.*

L'unica differenza grandissima della quale si tiene conto nell'immunizzazione, qualora si desidera di ottenere risultati rapidi e buoni, sta nell'uso di vaccini vivi anzi che morti.

⁂

Ma più che per il valore immunitario la presenza delle agglutinine nel sangue dei vaccinati ebbe in passato un significato nella diagnosi del tifo.

Pare assodato dalle ricerche che si susseguono sui tifosi nella presente guerra, che *la vaccinazione preventiva altera il giudizio diagnostico della reazione di Widal, come altera l'andamento clinico della malattia, specialmente in riguardo della febbre.*

La presenza di agglutinine in un grande numero di vaccinati toglie l'importanza che si era soliti dare a questa nella diagnosi dell'ileotifo; poichè la reazione di vaccinazione, in molti casi si sovrappone a quella di infezione, rendendo dubbi o fallaci i risultati che si volessero trarre da essa a scopo diagnostico.

Siccome le forme gastro intestinali con febbre furono e sono numerosissime tra i soldati in guerra, la necessità di un *assetto* diagnostico per distinguere le forme da b. di Eberth dalle altre infezioni d'origine intestinale s'impone agli studiosi di tutte le nazioni sia per il trattamento curativo, sia per l'isolamento degli ammalati, sia *perchè una statistica sull'esito e sul valore delle vaccinazioni antitifiche non sarà esatta se non potranno essere distinte le vere infezioni tifoidee dalle specie paratifiche e simili.*

La reazione di Widal che prima delle vaccinazioni preventive nonostante le sue lacune era di grande aiuto al clinico per una diagnosi abbastanza precoce (83 % dei casi di Rimpau), per le ragioni sopraesposte ha perduto la maggior parte del suo valore; anzi secondo Sittmann è diventata in certe epidemie un'arma a doppio taglio, indicando come tifosi molti che non risultarono esserlo in base a ripetuti esami del sangue, delle feci e delle urine, e per contrario dando risultati negativi dove la emocultura del bacillo tifico riusciva positiva.

Si è creduto poter accertare un'infezione tifica anche nei vaccinati dagli alti valori agglutinanti che secondo alcuni ricercatori assumerebbero i sieri degli ammalati in questione.

Abbiamo noi il diritto in caso di reperto positivo agglutinante ad 1:100 per es. in un vaccinato febbrile di diagnosticare una tifoide in atto? Il clinico si dibatte ora nel dubbio e non sa distinguere quanto di agglutinazione va ascritto alla precessa iniezione vaccinica, quan-

to alla infezione tifica in atto e quanto al fatto di coagglutinazione indotta da infezioni paratifiche in corso.

Hirschbruch considera come infezioni da tifo quei casi a sintomi clinici non netti e ad emocultura negativa se l'agglutinazione fatta due volte, coll'intervallo di 3 a 5 giorni, aumenta nel suo valore e raggiunge almeno il titolo di 1 : 100 (!).

D'altra parte Kellermann, studiando individui vaccinati con febbre passeggera e Widal fortemente positivo (1 : 200), nega in essi ogni infezione tifica.

Stursberg e Klose, basandosi sugli alti valori agglutinanti trovati su prigionieri francesi specialmente se avevano subite le quattro vaccinazioni (da 1 : 500 ad 1 : 5000), concludono che l'agglutinazione nei vaccinati non può aver valore per la diagnosi del tifo.

Così Hohlweg basandosi su eguali risultati afferma che non è possibile stabilire un valore limite che possa distinguere i semplici vaccinati dai vaccinati affetti da tifo.

Dreyer-Walcher e Gibson (Lancet) consigliano, per stabilire la diagnosi di tifo nei vaccinati, di ripetere ad intervalli la prova agglutinante per accertare che il titolo rimanga invariato, e *considerano come agente infettivo quel germe di fronte al quale si ottengono i valori agglutinanti più alti.*

Secondo codesti A.A. nel caso della comparsa contemporanea di agglutinine verso due microorganismi la curva di coagglutinazione va parallela a quella dell'agglutinazione principale, colla differenza che il titolo resta più basso.

Se invece la doppia agglutinazione si verifica perchè trattasi di infezione mista le due curve non vanno parallele ma sono del tutto indipendenti l'una dall'altra.

Noi sappiamo dalle belle esperienze del Ca-

stellani che nelle vaccinazioni miste, fatte per proteggere l'uomo dalla infezione di Eberth e dalle paratifiche A. e B., l'andamento della formazione di agglutinine si comporta in un modo pressochè parallelo, diversificando solo nella quantità.

Così ad es. Widal in un individuo immunizzato con un vaccino triplo, cioè contro il tifo ed i paratifi A. e B., ebbe a riscontrare il seguente tasso agglutinante:

	Giorno dall'iniezione ultima.			
	7°	14°	21°	28°
Tifo	50	1500	2000	1200
Paratifo A. .	10	500	1500	500
Paratifo B. .	50	500	500	300

La frequenza delle forme paratifoidi nei soldati vaccinati contro il tifo è stata con meraviglia riscontrata grande, tanto nelle truppe inglesi, quanto nelle francesi, che nelle truppe degli imperi centrali; tanto che tra le sorprese che la batteriologia riservava ai medici nessuna fu più inattesa dell'apparire di queste infezioni paratifoidi simulanti clinicamente il tifo e dovute ad altri germi.

Anche in Italia i primi studi sulle infezioni intestinali in soldati vaccinati dimostrarono che certi tifi clinicamente tali, sono batteriologicamente dei paratifi. Il Moreschi ha riscontrato il 30 % di essi tra i tifosi da lui studiati. Bernard e Paras su 305 casi studiati colla emocultura ritrovarono sui vaccinati 167 paratifi contro 34 tifi. Chi scrive ebbe campo di vedere una piccola epidemia che i medici curanti avevano già supposto non trattarsi di un vero tifo, nonostante le roseole. L'agglutinazione nel

	TIFO			PARATIFO A.			PARATIFO B.				
	25	50	100	25	50	100	25	50	100	200	500
17	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+	+
49	+	±	—	—	—	—	—	—	—	—	—
53	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+	+
54 V	+	±	—	—	—	—	—	—	—	—	—
60	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+	+
61 V	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—
62	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+	+

sangue di qualcuno di questi malati ha dato i risultati che qui riporto (pag. 31).

La emocultura in brodo bile fatta su tutti questi casi risultò negativa tanto per il tifo che per il paratifo. Gli A.A. francesi che hanno studiata diffusamente l'infezione paratifica dicono di isolare il bacillo abbastanza frequentemente dal sangue; la ricerca *emoculturale* dovrà quindi essere fatta assieme alla agglutinazione. Poco attendibile è invece la ricerca praticata sulle feci; poichè noi sappiamo dagli studi di Weber e di Haendel che bacilli non differenziabili dal paratifo e dal Gaertner si possono riscontrare facilmente nel ghiaccio, nelle acque, negli organi d'animali sani da macello e quindi anche nelle feci dell'uomo normale che non ha subito nè infezioni paratifiche nè forme gastro intestinali.

Esaminando le tabelle d'agglutinazione sopra riportate appare troppo evidente l'infezione paratifica nei numeri 47, 53, 60, 62, individui che non furono vaccinati contro il tifo. Nei casi 54 e 61 che lo furono con due iniezioni, la presenza di agglutinine tifiche sarebbe spiegabile con la vaccinazione precessa, non si saprebbe però con sicurezza stabilire in base a questo reperto se realmente qui si trattò di tifo o di qualche altra infezione intestinale non escluso il paratifo; poichè non è detto che anche il paratifo non possa dare Widal negativo, come accade nel tifo.

È da ricordare che questa piccola epidemia (di cui i casi esaminati non furono che una parte e che saranno oggetto di studio e pubblicazione per cura degli egregi sanitarii che avevano già intuita l'infezione non prettamente Eberthiana) *accadde tutta in un gruppo di soldati che dovevano essersi esposti alla stesssa causa contagiante; ed io non mi sentirei quindi di ricercarne altra per questi soldati unica-*

mente poggiati sullo scarso valore d'agglutinazione rispetto al bacillo tifico.

Qualcuno potrebbe forse supporre che questa frequenza delle forme paratifoidi, che ora si riscontra tanto facilmente nei vaccinati verso il tifo, non sia troppo veritiera ma serva a parare una non desiderata deficienza nei risultati immunizzatorii della vaccinazione.

Noi certo non dobbiamo parlare di infezioni paratifiche se non quando, o coll'emocultura o coll'agglutinazione, ben evidente possiamo porre il diagnostico di tale infezione.

Ma d'altra parte, a rigor di logica, non potremo diagnosticare con sicurezza d'ora innanzi un tifo dal solo andamento clinico della malattia, ed anche quando questa è corroborata dalla prova agglutinante positiva o negativa se contemporaneamente alle ricerche per il tifo non si facciano anche quelle necessarie ad affermare od escludere la presenza e la concomitanza dei paratifi.

Abbiamo veduto come l'alto sussidio diagnostico che prima noi avevamo nell'agglutinazione ci sfugge ora in una grande percentuale dei vaccinati per cui il clinico è obbligato a ricorrere alla emocultura del b. tifico per garantirsi dalla sua presenza che si tratti di vero tifo: e dico *la sola emocultura poichè per alcuni la ricerca del bacillo nelle feci può esser sospetta, potendosi dare il caso che la presenza in esse sia data da un portatore di germi più che non da un infetto.*

Tutti i medici che nei lazzaretti degli eserciti stranieri si sono trovati alle prese colle forme febbrili simulanti la tifoidea constatano la grande difficoltà di stabilire un diagnostico esatto di essa, oltrechè per le ragioni sopraesposte anche per l'andamento irregolare della febbre nei vaccinati in modo completo, per la difficoltà di coltivare il bacillo del tifo dal sangue, per il tumore di milza che può dura-

re qualche mese in seguito alla vaccinazione, per la frequenza tra questi di tifi abortivi (Goldscheider, Kroner).

Ecco quindi tutto un complicarsi di questioni che intricano ancor più questa già intricata matassa della diagnosi di tifo nei vaccinati, senza il soccorso del laboratorio. Nel nostro Istituto i professori Viganò e Castelli da tempo stanno studiando il non semplice problema ed a suo tempo verranno resi di pubblica ragione i risultati.

Volendo e dovendo stabilire le basi di una statistica per conoscere il valore della vaccinazione antitifica nell'esercito, non si può disconoscere tutti questi problemi che si vanno ponendo, e si deve provvedere perchè sulla più larga scala possibile questi studi differenziali delle diverse forme morbose intestinali vengana metodicamente compiuti; soltanto così facendo raccoglieremo il frutto di tante energie e potremo dire dopo realmente se il vaccino antitifico ha dato o in tutto o in parte quanto da lui si aspettava.

Abbiamo appreso con piacere che l'Autorità Superiore, appunto in seguito alle nostre prime ricerche, abbia dato il compito al prof. Galeotti di indagare e studiare la questione, ed io mi auguro che ciò sia fatto il più largamente possibile.

In Inghilterra per coordinare i risultati ottenuti nelle varie località il « Medical Research Committee » provvede alla preparazione ed alla fornitura di culture testo sterilizzate e di siero agglutinante testo per la diagnosi delle infezioni tifiche e paratifiche mediante l'agglutinazione macroscopica.

Per uniformità e semplicità dei risultati tale comitato consiglia di addottare in tutte le ricerche l'unità agglutinante testo, poichè è risaputo che le emulsioni bacillari di diversa pro-

venienza si agglutinano verso i rispettivi sieri in un modo molto diverso (1).

*
* *

Un'altra ricerca alla quale il sierologo si attacca per dimostrare il valore vaccinale di un dato vaccino è quella intenta a svelare la *sensibilizzatrice* per mezzo della reazione di fissazione del complemento o reazione di Bordet-Gengou. Questa ricerca però, data la relativa sua difficoltà di fronte a quella dell'agglutinazione, è stata praticata raramente sui vaccinati.

---

(1) Le regole stabilite per la diagnosi secondo il medical Research Committee sarebbero:

a) *Nelle persone non vaccinate* che non hanno avuto mai il tifo (o il paratifo) l'agglutinazione al titolo 1:25 è fortemente sospetta! bisogna però ripetere la prova alla distanza di pochi giorni, per vedere se il titolo agglutinante si mantiene. L'agglutinazione positiva all' 1:50 autorizza sempre o quasi sempre la diagnosi di tifo (o di paratifo).

b) *Gli individui vaccinati* poco tempo prima danno generalmente alti valori agglutinanti. Due o quattro giorni dopo l'iniezione vaccinale il titolo agglutinante incomincia a crescere rapidamente, arrivato ad un certo limite esso diminuisce dapprima fortemente e quindi con maggiore lentezza, grado a grado, conservando però per molto tempo perfino per anni, un valore relativamente alto. Ripetendo la prova varie volte a breve intervallo si ottengono valori press'a poco uguali.

Per stabilire la sierodiagnosi negli individui vaccinati è quindi necessario ripetere più volte la prova di agglutinazione. Se l'individuo in questione è affetto da tifo la curva di agglutinazione segnerà l'ascesa e la susseguente regolare discesa che si ha nei tifosi non vaccinati; con la differenza che i valori partono e ritornano al limite solito dei vaccinati. Se l'individuo invece è affetto da paratifo, la curva agglutinante verso il paratifo aumenta rapidamente per discendere poi, prima presto e in seguito poco a poco; contemporaneamente l'agglutinazione verso il bacillo di Eberth può comportarsi in tre modi diversi e cioè: l'agglutinazione può rimanere invariata; può aumentare lievemente per ritornare subito al livello normale; infine i valori possono aumentare insieme con quelli verso il paratifo, raggiungendo un grado piuttosto alto, per ricadere poscia al livello normale.

Nel caso si tratti di un'infezione mista tifo - paratifo, nell'individuo vaccinato o non vaccinato, le curve di agglutinazione verso i microorganismi che sono causa dell'infezione seguono il regolare andamento, senza che vi sia un rapporto sensibile fra una curva e l'altra.

La letteratura pochi dati registra intorno alla presenza di questo anticorpo nel sangue di coloro che subirono la vaccinazione antitifica. Tuttavia le poche ricerche fatte in questo senso dimostrerebbero che talvolta questa reazione è più precoce che non l'agglutinazione e persisterebbe anche dopo un anno (Greuze). Secondo recenti ricerche di Widal vi sarebbe un certo parallelismo tra la comparsa del potere agglutinante e quella del potere antiemolitico, parallelismo che si dimostrerebbe anche nella durata dei due fenomeni, che diminuirebbero pari passo.

Gli studi che si fecero su questo campo sono troppo scarsi per poter tirare una conclusione di applicabilità pratica nella ricerca dei valori immunizzanti di un dato vaccino, sebbene qualche studioso in questi ultimissimi tempi abbia creduto di utilizzare anche questo mezzo diagnostico per distinguere i vaccinati dai malati di tifo. Secondo Felke, medico di un lazzaretto da campo tedesco, si sarebbero avuto, su 39 individui vaccinati contro il tifo, 39 reazioni di deviazione negative, con un tasso di agglutinabilità di tali sieri da 1 : 50 ad 1 : 200; mentre su 9 casi di tifo in corso e su 7 convalescenti la deviazione del complemento fu sempre positiva, salvo in un caso; per cui secondo l'A. la reazione di Bordet-Gengou sostituirebbe con vantaggio nei vaccinati la prova dell'agglutinazione, non avendosi arresto dell'emolisi nemmeno coi campioni di sangue ad alto titolo agglutinante.

A contrapposto di questo asserto, tanto per dimostrare ancora una volta che nei fatti biologici sperimentali solo un grandissimo numero di osservazioni può essere ritenuto sufficiente a stabilire una legge, riporto i dati di una recentissima statistica di Widal dove egli dimostra che accanto alle agglutinine nei vaccinati contro il tifo compare anche la sensibi-

lizzatrice e precisamente verso il 14° giorno dall'iniezione ultima del vaccino (4ª iniezione).

	Giorno dall'iniezione ultima.			
	7°	14°	21°	25°
(1) N. 1 .	+ —	+ + +	+ + +	+ + +
» 2 .	— —	+ + +	+ + +	+ + +

La contraddizione tra i reperti di Widal e di Felke è, secondo me, più apparente che reale e sta nel maggior quantitativo di vaccino iniettato da Widal in paragone a quello usato nei casi di Felke, per cui in questi ultimi gli anticorpi di reazione si sono arrestati al primo passo, cioè alle agglutinine.

*
**

La reazione immunitaria alla quale, per conseguenza logica, si dovrebbe dare il maggior peso in un genere di ricerche che tende a stabilire il valore vaccinale di un'emulsione di bacilli del tifo, è il potere battericida del siero di un individuo vaccinato.

Noi sappiamo o almeno crediamo di sapere dopo le ricerche di Pfeiffer che l'immunità antitifica si ha o si acquista solo perchè nel sangue compaiono le così dette sostanze battericide o litiche, quelle che sono incaricate di disciogliere i bacilli quando questi oltrepassano la barriera che la natura ha posta a protezione dei tessuti.

Nel concetto teorico di questa visione quindi più si è ricchi di queste sostanze e più si può affrontare impunemente la infezione. Questo arricchimento si deve ottenere con la vaccinazione e noi lo possiamo constatare tanto *in*

---

(1) i segni — — rappresentano l'emolisi.
» » + + + » deviazione completa.
» » + — » incompleta.

vitro (battericidia) che *in vivo* sull'animale (fenomeno di Pfeiffer).

Il fenomeno di Pfeiffer rappresenta il caposaldo delle nostre concezioni scientifiche in fatto di difesa dell'organismo verso il tifo e verso il colera.

Possiamo dire ancora di più: noi non dubitiamo neppure che la difesa verso queste malattie non sia se non la necessaria e naturale conseguenza della presenza nel sangue e negli umori della batteriolisina, che in unione all'alessina discioglie i batteri e libera i tessuti da questi germi patogeni, rendendo così possibile la guarigione.

Il fatto stabilito da Pfeiffer è inoppugnabile e a tutti è dato di poterlo controllare. *Non tutti però sono di avviso che questo fatto, vero in sè stesso, abbia in realtà tutta la portata che gli si è voluto attribuire.*

Già Metchnikoff e Besredka sono insorti contro questa concezione assolutista, dimostrando sperimentalmente sullo chimpanzé che la comparsa delle batteriolisine nel sangue, in seguito alla vaccinazione antitifica, non salvava l'animale da un'infezione di tifo presa per bocca.

Naturalmente una tale asserzione che sembrava un paradosso e che colpiva una teoria così generalmente accettata ha trovato una forte opposizione nei vaccinisti (Vincent, Moreschi).

Ma non basta credere in *verba magistri*: ai fatti bisogna contrapporre nuovi fatti e se la teoria non basta a spiegarli completamente e lascia delle lacune, occorre riempire anche queste.

Se da una parte è inoppugnabile la presenza delle batteriolisine nel sangue dei vaccinati, noi dall'altra sappiamo che nei tifosi il potere battericida cade rapidamente durante la convalescenza, quando invece l'immunità persiste fin dopo la malattia. Per di più sap-

piamo dai lavori di Korte e Steinberg che possono avvenire casi di recidiva malgrado un fortissimo potere battericida del sangue.

Si credette un tempo che la batteriemia tifica durasse solo la prima settimana di malattia e poi al sopravvenire degli anticorpi agglutinanti e batteriolitici, nella seconda settimana, essa cessasse per l'avvenuto discioglimento dei batteri in circolo. Ora una larga esperienza dimostra che questa veduta teorica non è suffragata dal fatto e che *il tifoso può continuare ad emettere bacilli per le urine, ad averli nel sangue, ad onta della presenza delle agglutinine e batteriolisine, e ciò non solo nel corso della malattia ma anche dopo avvenuta la guarigione.*

Le reazioni immunitarie sono da considerarsi come segni evidenti dell'immunità acquisita, ma non possono fornire che insegnamenti molto imprecisi sulla durata di essa; la loro assenza non prova la mancanza certa di questa immunità, cosa che d'altronde si vede nei portatori o batteriofori, nei quali spesso mancano gli anticorpi specifici (Fornet).

L'immunità vaccinale definitiva o fondamentale risiede assai più nelle modificazioni cellulari permanenti che non nelle reazioni umorali; ma purtroppo su queste modificazioni noi non possiamo per ora avere dei dati (1).

In ultima analisi dunque non sono i risultati sierologici quelli che fisseranno le nostre convinzioni sulla durata dell'immunità e sul valore delle vaccinazioni.

(1) Altstaedt consiglia l'intradermoreazione coi b. del tifo per riconoscere e constatare lo stato dell' immunità istogena acquisito colle vaccinazioni così come si fa colla tubercolina.

⁂

Quantunque la presenza degli anticorpi agglutinanti e batteriolitici nei vaccinati da tempo fosse accertata e che le loro facili ricerche venissero eseguite con frequenza e spesso sistematicamente, non è stata la semplice valutazione di essi quella che ha stabilito criterii per la preparazione e la dosatura dei vaccini antitifici; poichè fin dal principio si vide che la produzione di anticorpi non segue una legge costante e fissa ma è incostante e saltuaria da individuo a individuo. È infatti *l'individuo che domina e impone il risultato vaccinale più che non il vaccino stesso*; cosa che d'altronde si rispecchia anche nelle vaccinazioni animali, dove uno stesso stimolo produce risultati enormemente diversi.

Da questo complesso di cose risultò che i vaccini sul principio della loro applicazione furono preparati in dosi molto più alte di quanto lo comportasse l'organismo umano. Le reazioni violenti che si ebbero in conseguenza resero necessarie una graduale diminuzione del tasso, mano a mano che la pratica vaccinale, allargandosi, dimostrò i vari difetti, fintanto che, un poco a tastoni, si giunse ai quantitativi batterici oggidì adoperati e che sono pressochè uguali nei vaccini in uso presso tutti gli eserciti.

Se noi gettiamo uno sguardo sommario sulle varie preparazioni e sulle dosi vaccinali che sono state provate e consigliate nel corso di questi anni noi troviamo riassunto all'evidenza il nostro asserto.

VACCINI USATI IN GERMANIA.

Vaccino Pfeiffer Kolle; dosi usate anticamente.

I	vaccino	un'ansa	cioè	2	miliardi di	germi
II	»	due anse	»	6	»	»
III	»	tre »	»	9	»	»

Vaccino Pfeiffer Kolle: dosi usate nel 1913; questo tipo contiene nel cmc. un'ansa di germi cioè 3 miliardi.

I vaccino	1/2 cmc.	cioè	1500	milioni	di germi
II »	1 »	»	3000	»	»
III »	1 »	»	3000	»	»

Vaccino Pfeiffer Kolle usato ora nell'esercito.

I vaccino	1/6	di ansa	cioè 500	milioni
II »	1/3	»	» 1000	»
III »	1/3	»	» 1000	»

Vaccino preparato ora nell'Istituto Koch di Berlino.

I vaccino	1/5	di ansa	cioè 600	milioni
II »	2/5	»	» 1200	»
III »	2/5	»	» 1200	»

Vaccino Kolle: di antica data.

I vaccino	3/5 di ansa	cioè 1800	milioni
II »	I ansa e 3/5	cioè 4800	»
III »	2 anse	» 6000	»

Vaccino Löffler, usato da Friedberger e Moreschi per iniezione endovenosa; le dosi stanno fra 1/5 di ansa cioè 0,0156 e 1/4000 di ansa cioè 0,000195 mgr., ossia fra 60 milioni e 7000 germi circa.

Vaccino Wassermann, ottenuto per autolisi in forma di polvere. Si fa una sola iniezione di gr. 0,0017 del vaccino secco.

VACCINI USATI ORA IN AUSTRIA-UNGHERIA.

Vaccino dell'Istituto Sieroterapico di Vienna: contiene 500 milioni di germi per cmc.

I vaccino	1/6 di ansa	cioè 500	mil.	di germi
II »	2 »	» 1000	»	»

Vaccino dell'Istituto di Budapest: conteneva da principio nel cmc. 1800 milioni di germi;
per uomini I vaccino cmc. 0,05 = 900 milioni
per uomini II vaccino cmc. 1 = 1800 milioni

per donne e bimbi I vaccino da 540 a 720 milioni di germi
per donne e bimbi II vaccino da 1260 a 1440 milioni di germi.

Siccome questo tipo di vaccino diede reazioni troppo forti si dovette diminuire le dosi fino a 1200 milioni di germi nel cmc. Si aveva allora:

per uomini I vaccino cmc. 0,5 = 600 milioni
» » II vaccino cmc. 1 = 1200 »
per donne e bimbi I vaccino da 360 a 480 milioni di germi
per donne e bimbi II vaccino da 840 a 960 milioni di germi.

Vaccino preparato da Preisz a Budapest: contiene *in un'unica dose* 1600 milioni di germi.

Vaccino polivalente preparato da Kirschbaum a Przemysl: contiene nel cmc. 600 milioni di germi.

I vaccino 0,2 cmc. ossia 125 milioni di germi
II » 0,8 » » 500 » »
III » 1 a 1 1/2 cmc. ossia 600 a 900 mil.

VACCINI USATI IN FRANCIA.

Vaccino Chantemesse è costituito da emulsioni contenenti nel cmc. un miliardo di germi.

I vaccino 1/4 di cmc. cioè 250 milioni di germi
II » 1/2 » » 500 » »
III » 3/4 » » 750 » »
IV » 1 » » 1000 » »

Vaccino dell'Istituto Pasteur di Parigi:

I vaccino 1 cmc. ossia 500 milioni di germi
II » 2 » » 1000 » »
III » 3 » » 1500 » »

Vaccino Vincent autolizzato, contiene nel cmc due milioni di corpi bacillari.

I vaccino cmc. 0,75 ossia 1500000 germi
II » » 1 » 2000000 »
III » » 2 » 4000000 »
IV » » 2 1/2 » 5000000 »

Vaccino polivalente Vincent, ucciso con etere.

I	vaccino	200	milioni	di germi
II	»	400	»	»
III	»	600	»	»
IV	»	800	»	»

Vaccino sensibilizzato Besredka, contiene nel cmc. un miliardo di germi.

I	vaccino	1 cmc.	ossia	1000	milioni	di germi
II	»	2 »	»	2000	»	»

Vaccino Nicolle, per iniezione endovenosa.

I	vaccino	una goccia	ossia	400	milioni
II	»	tre gocce	»	1200	»

VACCINI USATI IN INGHILTERRA.

Vaccino Wright anticamente usato.

I	vaccino	750 a 1000	milioni	di	germi
II	»	1500 a 2000	»	»	»
III	»	1500 a 2000	»	»	»

Vaccino Wright Leishman, usato nel 1912.

I	vaccino	500	milioni	di	germi
II	»	1000	»	»	»
III	»	2000	»	»	»

Vaccino Leishman ora in uso nell'esercito.

I	vaccino	500	milioni	di	germi
II	»	1000	»	»	»

Vaccino Harrison pure ora in uso.

I	vaccino	500	milioni	di	germi
II	»	1000	»	»	»

VACCINI USATI IN AMERICA.

Vaccino Russel anticamente usato.

I	vaccino	1000	milioni	di	germi
II	»	2000	»	»	»
III	»	2000	»	»	»

Vaccino Russel ora in uso.

I	vaccino	500	milioni	di	germi
II	»	1000	»	»	»
III	»	1000	»	»	»

Vaccino Neisser Shiga usato nel Giappone: la cultura su agar di 24 ore viene emulsionata in 5 cmc. di soluzione fisiologica; del filtrato si inietta:

I	vaccino	cmc.	0,05
II	»	»	0,25

Vaccino ora usato in Russia: (tipo Wright o Pfeiffer Kolle).

I	vaccino	500	milioni	di	germi
II	»	1000	»	»	»
III	»	1000	»	»	»

Vaccino preparato da Kraus a Buenos Aires (tipo Vincent).

I	vaccino	100	milioni	di	germi
II	»	300	»	»	»
III	»	500	»	»	»

VACCINI USATI IN ITALIA.

Vaccino della Sanità Militare, usato nel 1913 (tipo Pfeiffer Kolle).

I	vaccino	1500	milioni	di	germi
II	»	3000	»	»	»
III	»	6000	»	»	»

Vaccino dei Laboratorii della Sanità Pubblica, usato nel 1914.

I	vaccino	300	*milioni*	di	germi
II	»	500	»	»	»
III	»	700	»	»	»

Vaccino dei Laboratorii della Sanità Pubblica, attualmente in uso.

I	vaccino	400	milioni	di	germi
II	»	600	»	»	»
III	»	800	»	»	»

Vaccino I. S. M. tipo Vincent, usato nel 1913.

I	vaccino	800	milioni	di	germi
II	»	1600	»	»	»
III	»	2200	»	»	»

Vaccino I. S. M. attualmente in uso (Vincent).

I	vaccino	500	milioni	di	germi
II	»	700	»	»	»
III	»	1200	»	»	»

Vaccino Sclavo usato nel 1913; cultura di 24 ore sospesa in 5 cmc. di soluzione fisiologica e filtrata su candela Berkefeld:

I	vaccino	1/10	di	cmc.
II	»	2/10	»	»
III	»	5/10	»	»

Tutti nel presente momento hanno dunque ridotto il loro quantitativo per ovviare le forti reazioni locali e sopratutto le reazioni generali, all'incirca alle seguenti dosi:

I	vaccino	500	milioni	di	germi
II	»	750	»	»	»
III	»	1000	»	»	»

Sono queste appunto le dosi consigliate ed usate in Italia, poichè *in via generale* esse dànno reazioni abbastanza scarse e non distolgono le truppe dalle necessità militari.

Nella preparazione delle emulsioni che servono appunto da vaccino in pressochè tutti i laboratorii del mondo si seguono le stesse norme e *le preparazioni fatte in Italia non dovrebbero a ragione esser ritenute diverse da quelle fatte all'Estero.* Gli errori che possono avvenire per la maggior o minore concentrazione di esse sono errori comuni a tutti e da cui tutti cercano guardarsi istituendo delle emulsioni campione a cui riferire le varie di-

luizioni che rappresentano il I, II, o III vaccino. Certamente non osservando certe norme si può riscontrare quello che anche noi abbiamo veduto in un vaccino estero che non conteneva oltre 60 milioni, mentre ne doveva contenere almeno 400; così il Löwy in *un vaccino americano* riscontrò ch'esso non conteneva che *il decimo* in batteri di quanto l'etichetta segnava. D'altra parte si sa che non facendo attenzione tra il contenuto di una piastra di cultura e di un'altra si possono avere errori anche del cinquanta per cento; ma l'ovviare a questi inconvenienti ed il preparare un vaccino che risponda ai postulati fissati dapertutto non è punto cosa difficile e richiede soltanto larghezza di mezzi, cosa che in Italia non è difficile trovare.

I capi d'esercito rifuggono, ed a ragione, di immobilizzare contingenti di truppe quando esse possono abbisognare ad ogni istante; e le autorità sanitarie nostre e straniere hanno dovuto per tale motivo scegliere tra i metodi proposti quelli di più semplice applicazione, alla portata di tutti i medici, e che immobilizzassero il minor numero di soldati, foss'anche per sole 24 ore.

Il dire che si doveva prevedere e provvedere prima che il bisogno spingesse è ottimo concetto, che però non fu adottato completamente da nessuno, poichè, come rileva il Jacob, il Goldscheider, anche la Germania, maestra nella organizzazione, cominciò la vaccinazione sistematica delle truppe contro il tifo soltanto nel dicembre, quattro mesi quindi dall'inizio della guerra (1).

---

(1) È istruttivo a questo proposito quanto è succeduto in Inghilterra, che delle vaccinazioni antitifiche fu la promotrice e che ciò nonostante si lasciò cogliere non del tutto preparata, se dobbiamo dar peso alla discussione avvenuta in parlamento il 30 settembre u. s.

Mr. Chancellor — lamenta il ritardo con cui furono praticate le vaccinazioni antitifiche.

Non ci possiamo nè dobbiamo quindi lamentare noi in Italia, dove nel mese di aprile era già pronta una quantità sufficiente di vaccino per una larghissima vaccinazione dell'esercito. Se molte truppe non furono da principio vaccinate ciò sarà stato dovuto a ragioni superiori, che a me non è lecito indagare.

Quello che è certo si è che l'esercito italiano, sia per i quantitativi delle dosi vaccinali, sia per le modalità d'innesto, ha seguito — per quanto mi consta — le direttive che in siffatta bisogna hanno seguito *tutti gli eserciti stranieri*; e parmi che non c'era in questi momenti bisogno di modificazioni. Io infatti non saprei dare torto a chi, in una cosa di così alta importanza e responsabilità, non ha voluto discostarsi da quanto era consigliato da Kolle, da Wright, da Leishman, da Russel, da tutti coloro insomma che furono maestri nell'arte della vaccinazione antitifica.

Certamente si può discutere se la via seguita all'Estero e in Italia sia stata la migliore, se non convenisse fare due iniezioni anzi che tre

---

Mr Tennant — Risponde che chiunque abbia delle cognizioni sullo stato sanitario delle truppe nelle precedenti guerre deve ammettere che le malattie e specialmente il tifo hanno sempre devastato gli eserciti.

Mr. Chancellor — Queste truppe però non usufruirono d'un buon servizio profilattico.

Mr. Tennant — Lo voglio ammettere anch'io; però confrontando le condizioni delle precedenti guerre con quelle della campagna attuale si deve riconoscere che le nostre truppe soffrono relativamente poco di questa terribile malattia, un vantaggio dovuto in gran parte alla scienza medica e specialmente alle iniezioni profilattiche. Di questo parere è non solo l'autorità militare, ma anche la maggioranza della popolazione. L'O. vorrebbe però che la vaccinazione venisse accettata volontariamente dalle truppe e non costituisse una pratica forzata.

Mr. Chancellor — Approva.

Mr. Tennant — L'esercito deve essere convinto che la vaccinazione protegge contro il tifo e che gli uomini non vaccinati rappresentano un pericolo per i compagni. D'altronde se questa convinzione esiste non si potrà rimproverare l'ufficiale che procura di aver vaccinati tutti i suoi uomini, a costo anche di adoperare la forza. Tutt'al più si potrà lamentarlo se ciò è necessario.

(Lustig) o cinque, come in Francia, se si dovessero aggiungere i paratifi, o usare addirittura vaccini misti (Castellani), se procedere ad iniezioni endovenose (Moreschi) a preferenza delle sottocutanee.

Sulla questione dei vaccini misti con paratifi alla Castellani avrò campo di tornare altra volta, avendo anch'io consigliato, come pure per la Libia, l'aggiunta del paratifo. Preme invece mettere in luce ora, per la sua altissima importanza, la metodica vaccinale consigliata dal Moreschi, per iniezione endovenosa.

L'iniezione endovenosa non è una novità per noi batteriologi e produttori di sieri; da tempo noi conosciamo tale via d'introduzione come quella che *in molti casi porta più rapidamente l'animale alla produzione di anticorpi.* Ma una tale pratica su larga scala sull'uomo, e non ancora tentata, che io mi sappia, presso nessun esercito, merita di essere discussa onde vedere se questo metodo, che sarebbe in genere poco gradito alla grandissima maggioranza dei medici per difficoltà assai maggiori che non nell'iniezione sottocutanea, ha in sè un così alto valore da dover far rigettare come insufficiente il metodo sottocutaneo.

Sgraziatamente non ci è dato finora di discutere questo metodo dai suoi risultati finali e cioè dal suo valore intrinseco di fronte alla non vaccinazione e di fronte alla vaccinazione sottocutanea; poichè se anche fosse stato praticato su qualche migliaio di individui, tale numero sarebbe troppo esiguo per un giudizio veritiero, e troppo recente sarebbe ancora l'esperimento per dedurne il valore immunitario, sapendosi *come nell'infezione naturale di tifo sia difficile realizzare circostanze per sicuri confronti.*

Un esperimento vasto con questo metodo, su molte migliaia di individui, come propone

il Devoto, sarebbe stato certamente utile; non perchè esso possa apparire più semplice, consistendo in una sola iniezione, nè perchè meno costoso, ma perchè secondo il Moreschi esso rappresenterebbe nel quantitativo prescritto (un millesimo di ansa) e per la modalità dell'iniezione nelle vene *l'optimum di dose per la quale si provoca nell'uomo una sola volta una reazione generale di modico grado, ed una formazione di batteriolisine quantitativamente non inferiore a quella che si ottiene con tre iniezioni per via sottocutanea, con dosi perfino* 6.24000 *volte superiori.*

La vaccinazione per via endovenosa nell'uomo può quindi conferire una immunità, d'alto grado nel periodo di 8 *a* 10 *giorni, mentre che per via sottocutanea questo risultato si ottiene solo dopo* 30 *a* 40 *giorni.*

Questo metodo verrebbe ora consigliato anche per la vaccinazione anticolerica (Moreschi, Micheli e Quarelli) con un quindicesimo di ansa invece di 1 a 2 anse usate nella solita vaccinazione sottocutanea.

Date queste prerogative del metodo endovenoso era forse il caso di fare almeno a titolo di esperimento, una applicazione un pò vasta tanto da essere sicuramente dimostrativa, perchè nella ventura di un buon esito, ci fosse segnata una nuova via per l'avvenire qualora la vaccinazione sottocutanea si dimostrasse insufficiente.

Sgraziatamente come dissi salvo il grande valore della persona che lo propone, noi sulla bontà del metodo non possiamo fare per ora che un giudizio teorico, giudizio che io già espressi, poichè è noto a noi tutti come l'iniezione endovenosa nella preparazione dei sieri battericidi superi in molti casi quella sottocutanea, la quale però anch'essa porta a buonissimi risultati sugli animali. Superiore poi a tutti i metodi in via pratica sarebbe l'inie-

zione endovenosa con bacilli vivi, come proporrebbe il Castellani.

Nelle vaccinazioni preventive fatte negli eserciti tanto dagli Imperi centrali che dagli Alleati da nessuno, che io mi sappia, fu praticato il metodo dell'iniezione endovenosa, sebbene esso sia stato consigliato ed usato specialmente in Austria-Ungheria per la *terapia vaccinale del tifo*. Senza voler per il momento discutere sul valore di questa terapia, (ormai largamente usata in Germania ed in Austria, che potrebbe darci buoni criterii di raffronto per giudicare della bontà dei due metodi d'iniezione sottocutanea ed endovenosa allo scopo di provocare l'immunità), facciamo rilevare soltanto che l'iniezione endovenosa viene sconsigliata dai più autorevoli medici come Paltauf, Deutsch, Nobel, Holler ecc. dai quali si desidererebbe che essa venisse ritenuta operazione da usarsi e con riguardo soltanto nelle Cliniche, per gli inconvenienti anche mortali che con tale metodo si verificarono, mentre — secondo gli stessi — meno dannosa ed egualmente utile sarebbe la via sottocutanea. Goldscheider a questo proposito afferma che la iniezione endovenosa con vaccini tifici non dà vantaggi sensibili su quella sottocutanea.

Intorno al vaccino secco tipo Loeffler che sarebbe superiore agli altri vaccini perchè più conservabile, credo che la sua bontà si possa ammettere soltanto finchè si tratta di piccole preparazioni che ognuno può farsi da sè al momento in cui si ha bisogno delle soluzioni. In quanto alla durata di queste soluzioni di vaccino rimando alla parte sperimentale del dott. Negroni, dove un vaccino anche dopo tre mesi dalla data di preparazione conservava ottime proprietà vaccinanti.

Ciò che nel concetto di Moreschi assume una importanza grandissima è: se l'*ictus vaccinale* è favorito da quella dose minima di

vaccino da lui stabilita col Friedberger, e se quindi l'eccesso di materiale è *zavorra che nuoce più che non aiuti la vaccinazione*. Questo punto dottrinale messo innanzi dal Moreschi, se vero, dovrebbe avere un'importanza pratica grandissima che nessuno vorrà disconoscere; ma non dobbiamo dimenticare i risultati ottenuti coll'impiego di piccole dosi dal Boselli di Pavia nella terapia tifica. Questi risultati contrasterebbero con quelli numerosi ottenuti da altri in Italia e all'Estero, per via sottocutanea o endovenosa, in seguito all'uso di dosi assai più alte.

Vien quindi fatto di supporre che tali quantità minime, per lo meno nei tifosi, non conducano ad un *ictus vaccinale* uguale a quello che altri hanno avuti con dosi maggiori. Come dissi però i risultati del Boselli sono realmente troppo esigui per poggiarvi una discussione e la prova ripresa su più larga scala forse potrebb'essere assai più favorevole al concetto di Friedberger-Moreschi; ricordiamo però che oltre la dose chi regola la reazione immunitaria è l'individuo.

Se la presenza delle agglutinine e delle batteriolisine e la loro durata maggiore nel sangue dei vaccinati fosse, oltre che l'indice di una reazione d'infezione, anche l'indice dello stato e del grado d'immunità, indubbiamente il metodo endovenoso sarebbe da preferirsi per rapidità ed intensità d'azione alla introduzione sottocutanea *dello stesso vaccino*. Noi abbiamo largamente discusso e rilevato come questi dati non sieno così sicuri come un tempo pareva.

Il tempo ci dirà meglio di qualsiasi discussione oggi il vero valore di questo nuovo metodo e se il quantitativo minimo di vaccino usato è sufficiente ad ottenere un grande risultato immunitario col minimo disturbo, come sarebbe desiderabile.

***

Abbiamo detto al principio di questo articolo come si ammettesse essere compito della vaccinazione antitifica di diminuire la morbidità e la mortalità per tifo nei vaccinati in confronto ai non vaccinati, poggiandosi nel giudizio sulle relative statistiche.

A giudicare da qualche voce sparsasi in questi tempi si direbbe che il concetto primitivo, che domanda al vaccino solo quello che in realtà può dare, sia stato dimenticato e sostituito da un'altra formula più assoluta, secondo la quale il vaccinato non deve ammalare di tifo e se per disgrazia ammala ciò accade o perchè il vaccino è di cattiva qualità, o perchè la vaccinazione antitifica non corrisponde al suo scopo. Questo concetto potrebbe venir ancor più radicato in coloro che traggono le loro osservazioni dai centri ove i tifosi affluiscono in maggior numero, in modo che i casi non restando per così dire più isolati e sperduti nella grande massa, fanno risaltare con maggior evidenza la loro insufficiente immunizzazione.

Fortunatamente questi giudizi parziali e non ancora vagliati da tutte quelle cause d'errore che una diagnosi inesatta induce, non potranno, speriamo, infirmare quel giudizio generale che è già stato espresso ovunque e che, noi attendiamo, venga confermato dalla statistica generale della presente guerra anche in Italia.

Riguardo alla maggiore o minore bontà di questo o di quel vaccino credo non potranno esservi che discutibili e lieve differenze.

Presso tutti gli eserciti e con tutti i vaccini si ebbero a verificare casi di tifo, e basta compulsare le periodiche pubblicazioni straniere per convincersi come il capitolo del tifo nei

soldati si ripeta in pressochè ogni numero di rivista con una larghezza impressionante.

Alcuni vollero trovare la ragione di questi insuccessi nel fatto che molti soldati, per necessità di servizio, non ebbero se non una sola iniezione, come avrebbe rilevato lo Stursberg sui prigionieri francesi in Germania e Mérc e Dellile in Francia. Altri, fra i quali il Jacob, osservano che molti soldati furono vaccinati quando già presentavano i primi sintomi della malattia; e lo Schlesinger crede perfino che l'immunità contro il tifo si stabilisca solo *alcune settimane dopo la vaccinazione, perchè quasi tutti i casi di tifo da lui osservati nei vaccinati ebbero inizio breve tempo dopo l'innesto preventivo.*

E' opportuno ricordare qui come sia accaduto di vaccinare individui in periodo d'incubazione tifica, per cui il tifo susseguì quasi subito la prima o la seconda o anche la terza iniezione vaccinale.

Sfogliando la recente letteratura si ha l'impressione che il tifo possa colpire i vaccinati completamente, tanto subito dopo la vaccinazione nel periodo in cui sono ancora in circolo gli anticorpi immunitarii, quanto più tardi, dopo un periodo cioè di tre mesi, quando è noto che per molti gli anticorpi sono già scomparsi dal circolo.

Questi fatti possono accadere con tutti i vaccini, anche con quelli di recentissima preparazione, i quali soli, secondo alcuni, possederebbero tutte le virtù immunitarie.

A conferma di questa mia asserzione riporto qui quanto accadde in un'epidemia scoppiata in America (Minnesota) e pubblicata da Trowbridge, Finkle e Barnard.

L'epidemia di tifo scoppiò in una scuola per deficienti ed epilettici ed ebbe per causa *il latte*. Si osservarono 57 casi tipici di tifo; 46 tra i ricoverati e gli altri negli impiegati. Fra

i ricoverati solo tre *non* erano stati vaccinati; fra gli impiegati viceversa si aveva *un solo* vaccinato. Dalle osservazioni fate durante questa epidemia risultò ad evidenza che la vaccinazione in molti casi non protegge contro il tifo, o che protegge solo parzialmente. Eppure la vaccinazione antitifica dei ricoverati era avvenuta solo tre mesi prima, con vaccino preparato dalla Sanità Pubblica Americana, conservato con tutte le cautele. Gli Autori concludono:

1) la febbre tifoidea può scoppiare in individui vaccinati poco tempo prima e che diedero Widal positivo dopo la vaccinazione;

2) il decorso del tifo non risulta più benigno negli individui vaccinati;

3) la mortalità risulta invece notevolmente ridotta negli individui che subirono la vaccinazione profilattica;

4) nel tifo dei vaccinati mancano molti sintomi clinici caratteristici;

5) la vaccinazione contro il tifo non previene in nessun caso il paratifo;

6) l'insuccesso della vaccinazione sta nel fatto che il grado di immunità conferita non è tale da poter salvare da un ripetuto e intensissimo contagio;

7) la reazione di Widal positiva nei vaccinati non indica che la vaccinazione ha conferita l'immunità contro il tifo.

Nonostante queste conclusioni gli Autori ritengono la vaccinazione l'unico metodo che può riuscire a sradicare poco a poco questa diffusissima infezione.

È un peccato che nella recensione del giornale americano da cui ho raccolto il fatto non sia stato dato il numero totale dei deficienti vaccinati presenti nell'Istituto; si può però

arguire, anche per spiegare la conclusione degli Autori, che di fronte al numero degli impiegati colpiti e non vaccinati (11 su 57) questi devono esser stati provati assai più largamente dall'infezione che non i ricoverati.

Questa epidemia così classica dovuta al latte fa ritornare alla mente, per il parallelismo dei risultati, quelle esperienze di Metchnikoff e Besredka che sembravano minare l'applicabilità della vaccinazione antitifica; dove appunto la vaccinazione antitifica sottocutanea non bastava allo chimpanzè per premunirlo da un forte contagio preso per bocca.

Wallbrecht in Germania ha avuto occasione di osservare 22 casi gravi di tifo in individui vaccinati tre volte, come pure vide truppe vaccinate di una trincea contagiare altre truppe, pure vaccinate, che davano il cambio. Il contagio secondo questo Autore era partito da portatori di germi molto virulenti. I casi di tifo si erano verificati circa sei settimane dopo la terza vaccinazione.

Questi fatti ci insegnano all'evidenza che la vaccinazione compiuta con tutte quelle norme che noi crediamo atte a conferire una buona immunità non bastano talvolta ad impedire un contagio quando questo avviene in speciali condizioni, come ad es. per ingestione ripetuta di latte inquinato come nell'epidemia di Minnesota.

Sgraziatamente a questi fatti probativi che hanno tutto il valore di una esperienza di laboratorio e che indicano la deficienza del metodo in certi casi, noi non possiamo contrapporre altri fatti a suo favore, che pure devono essere frequentissimi, nei quali cioè la vaccinazione ha protetto sicuramente dal contagio.

Questi fatti a favore della vaccinazione non ci possono esser dati e dimostrati se non raccogliendo una larghissima statistica.

Ho già accennato come sia facile in materia

di statistiche cadere in errore di giudizio, ma credo necessario aggiungere come una delle difficoltà più inattese sta nel controllo esatto dei vaccinati. Vincent in un recentissimo suo articolo tratta questo delicato argomento, dimostrando che le cause che si sono opposte all'applicazione della vaccinazione ed al suo controllo hanno delle conseguenze gravissime, non soltanto perchè esse possono condurre ad imputare alla vaccinazione degli insuccessi immeritati, ma ancora e sopra tutto perchè espongono i *non vaccinati* ed i *falsi vaccinati* ad essere colpiti da tifo.

Certo come in Francia anche in Italia vi sono dei non vaccinati e fors'anche dei falsi vaccinati, che mi auguro non pullulino da noi come presso i nostri alleati come afferma il Vincent, il cui numero sale fino al 3 %. È naturale che una statistica fatta su queste basi pecca dalle fondamenta e diventa inattendibile; poichè questi individui che sono riputati vaccinati mentre non lo sono possono fornire una grande proporzione di casi di febbre tifoidea.

A rendere poi ancor più difficile il controllo dei malati vaccinati si aggiunga la infezione paratifica di cui abbiamo largamente parlato dimostrando la necessità di saperla diagnosticare.

Volendo riassumere l'impressione che si ottiene leggendo le varie pubblicazioni che riguardano la vaccinazione ed il tifo nei vaccinati si può affermare che in tutti i medici che seguirono l'andamento del tifo nei vari eserciti è unanime convinzione che la vaccinazione serva e che là ove pur si hanno dei colpiti nonostante le iniezioni preventive, l'infezione decorre con assai minor mortalità e più benignamente che nei non vaccinati e tutti concludono insistendo che il vaccino venga adoperato il più largamente possibile.

⁂

Questo articolo era già ultimato quando mi venne dato di leggere la pubblicazione fatta dal Generale Medico tedesco Prof. Goldscheider in collaborazione col Dott. Kroner sul tifo nei vaccinati. Non parmi del tutto inutile il far conoscere ai colleghi italiani le conclusioni alle quali gli autori sono stati indotti dalle loro lunghe osservazioni sui malati.

Partendo dall'osservazione della frequenza con la quale si verificano nell'infezione tifosa delle recrudescenze e recidive, gli AA. sono convinti che la malattia non lascia dietro a sè una rapida e sufficiente immunizzazione. Ben difficilmente si dovrà perciò attendere *dalla immunizzazione attiva artificiale una protezione assoluta*. Le condizioni stanno evidentemente nel tifo diversamente da quanto si osserva nella maggior parte delle altre malattie infettive acute. Siccome però in ultima ipotesi il completo decorso del tifo lascia dietro a sè la immunità verso la reinfezione esogena, si può attendere un esito simile, benchè differente per quantità e tempo, dalla vaccinazione preventiva antitifica. Quest'ultima infatti produce nell'organismo una reazione che ha molta affinità con l'infezione tifica stessa: essa agisce in modo analogo sulla crasi sanguigna, produce delle agglutinine, aumenta il titolo battericida, determina talvolta tumefazione di milza e febbre passeggera, la quale ultima ricorda spesso le forme abortive di tifo. *Il fatto stabilito con quasi certezza che l'azione immunizzante della vaccinazione va aumentando per un certo periodo e che perdura ancora quando già le sostanze immunizzanti, che circolano liberamente nel sangue, vanno decrescendo*, parla per un'azione duplice della vaccinazione come del tifo stesso: *un'azione più rapida sulle sostanze immuniz-*

zanti del sangue, ed un'azione meno precoce ma più duratura sulla cellula fissa, l'immunità del tessuto. Quest'ultima ha la sua espressione in un aumentato potere di formare anticorpi ed essa rappresenta un'alterazione della potenzialità della cellula (Umstimmung). Ricordiamo l'osservazione di Shiga: nell'individuo sano il titolo di agglutinazione in seguito alla vaccinazione da zero sale ad 80; nello stesso Shiga che superò il tifo 12 anni addietro il titolo agglutinante raggiunge dopo l'iniezione vaccinale un valore di 1 : 640.

L'influenza immunizzante della vaccinazione ha le stesse espressioni che si osservano nell'individuo che ha superato il tifo: essa rende più benigna la malattia; come nel tifo stesso le curve termiche si vanno gradualmente attenuando fino alla guarigione.

La vaccinazione da una parte rappresenta uno stimolo che conduce ad una reazione biologica di difesa, dall'altra parte però essa agisce nel senso di una infezione, causando una azione dannosa ed esponendo l'organismo al pericolo di uno squilibrio. L'esito favorevole dipende tutto dal potere reattivo dell'organismo: se questo potere si dimostra insufficiente, se l'organismo allo squilibrio non risponde con un'attività reattiva maggiore, allora l'azione dannosa della intossicazione supererà l'attività reattiva utile. Si è visto nella vaccinoterapia del tifo che nei casi gravi e nella febbre continua dosi alte di vaccino producono una esacerbazione anzichè una remissione, mentre si osserva il contrario nei casi più lievi con febbre labile. Così la vaccinazione, praticata durante l'incubazione, quando l'infezione dell'organismo è tanto progredita da essere inevitabile il manifestarsi della malattia, con la rinnovata introduzione di tossina determinerà uno squilibrio. Se la capacità reattiva è buona l'aumento dello stimolo potrà con-

durre alla discesa rapida della febbre e ad un decorso abortivo o lievissimo della malattia; se invece la capacità reattiva è insufficiente il tifo potrà prendere un andamento molto grave. Apparentemente vi sono degli individui in cui è molto insufficiente il potere di formare sostanze protettive contro il tifo; questa mancanza individuale di capacità reattiva spiega gli insuccessi che con tutti i metodi possono capitare, cioè con qualsiasi vaccino si possono avere casi gravi di tifo nei vaccinati.

Giudicando il valore della vaccinazione antitifica in base ai dati raccolti da Goldscheider e Kroner nell'esercito germanico bisogna tener presente le condizioni speciali dell'attuale guerra. Le vaccinazioni vennero iniziate con un certo ritardo; sapendo invece *che i risultati sono in genere tanto migliori quanto più lungo è il periodo fra vaccinazione e infezione, i dati raccolti non possono dare una esatta idea del valore di questo metodo preventivo.* Senza dubbio si sarebbero ottenuti risultati molto migliori se le iniezioni fossero state fatte più presto.

Con tutto ciò la vaccinazione antitifica si è rivelata una misura assai benefica nella lotta contro il tifo, specialmente nel caso di una guerra che rende molto difficile la profilassi igienica attiva. Le iniezioni preventive nel caso di contagio in atto non sono controindicate, sebbene riescono assai più efficaci se eseguite su l'intera massa dell'esercito molto prima dell'entrata in campagna.

Per una completa vaccinazione occorrono *almeno tre iniezioni e forse sarà il caso di studiare se i risultati non migliorino in seguito ad una quarta inoculazione.* Nello stesso modo resta a vedere se non convenisse meglio lasciare un intervallo di 10 a 12 giorni fra la prima e la seconda iniezione e se non sia il

caso di aumentare la dose soltanto alla terza vaccinazione anzichè alla seconda.

La vaccinazione antitifica eseguita ormai su quasi tutta la massa dell'esercito cambierà probabilmente la fisionomia del tifo; si avranno con maggior frequenza casi lievi e lievissimi e casi abortivi che offriranno maggiore difficoltà alla diagnosi, tanto più poichè quasi sempre non si potrà giovarsi della diagnosi batteriologica, giacchè nel tifo dei vaccinati ben di rado si riscontrano i bacilli nel sangue. Si aggiunga a ciò che la reazione di Gruber Widal perde nei vaccinati molto del suo valore diagnostico e che la semplice vaccinazione può essere seguita da tumefazione di milza.

Il sospetto di trovarsi in presenza dell'infezione di tifo dovrà sorgere anche ad emocultura negativa quando la curva termica ricorda quella del tifo abortivo, quando esiste tumefazione di milza, quando vi sono fenomeni da parte dell'intestino, bronchiti, polso relativamente lento. In casi simili si continua l'esame batteriologico delle feci e dell'urina anche dopo lo sfebbramento, fino alla terza settimana della malattia.

Siamo ancora in un periodo più di impressione che di realtà, non potendosi ancora nel momento presente trarre alcuna deduzione precisa dai fatti che sono a nostra conoscenza.

Il dovere nostro è di studiare e cercare di non intralciare con discussioni immature il compito già difficile di coloro cui incombono le disposizioni sanitarie per il nostro esercito.

Milano, ottobre 1915.